



Окислительный стресс как причина мужского бесплодия. Ведение бесплодной пары

За последние годы нарушение репродуктивной функции у мужчин приобрело особую медицинскую и социальную значимость. В рамках симпозиума компании «ФармаМед» обсуждалась проблема мужского бесплодия. Эксперты акцентировали внимание на роли окислительного стресса в снижении мужской фертильности. Рассматривались возможности коррекции последствий окислительного стресса и способность антиоксидантов восстанавливать фертильные свойства эякулята.



Профессор
Э. Руис-
Кастанье

Окислительный стресс и мужское бесплодие

рассматривать факторы, связанные с «субфертильностью, потенциальной возможностью коррекции аномалий, изменениями генетических аспектов».

Мужчины с нарушением репродуктивной функции должны пройти тщательное клиническое и лабораторное обследование, которое подразумевает детальный сбор индивидуального и семейного анамнеза, физикальное обследование, спермограмму, дополнительные тесты и специфические генетические исследования. Поскольку единичная спермограмма бывает недостаточно информативной, по мнению докладчика, следует сделать несколько подобных анализов, а также тестов с подробным исследованием функций сперматозоидов. Изменения в спермограмме бывают нескольких типов: снижение общего количества сперматозоидов – олигозооспермия, нарушение их подвижности – астенозооспермия, изменение морфологии сперматозоидов – тератозооспермия.

Причины, приводящие к нарушению сперматогенеза, разнообразны. К основным причинам можно отнести варикоцеле, инфекционные заболевания мочеполовой сферы, крипторхизм, гипогонадотропный гипогонадизм, генетические аномалии, изолированные нарушения состава семенной жидкости, хирургические вмешательства на мочеполовых органах, сексуальные и эякуляторные нарушения и пр.

Немаловажное воздействие на развитие нарушений фертильности у мужчин оказывают заболевания других органов и систем, определенные виды лечения (химиотерапия, лучевая терапия), прием тетрациклинов, противоэпилептических, психотропных, наркотических средств, альфа-адреноблокаторов, гормональных препаратов. Дополнительными факторами, приводящими к мужскому бесплодию, считаются злоупотребление алкоголем, табакокурение.

В последнее время среди молодых мужчин растет число боль-



Дискуссионный сателлитный симпозиум

ных онкологических, и в том числе онкоандрологическими, заболеваниями, значительная часть из которых излечивается. Фертильность у таких пациентов может быть снижена или полностью утрачена как вследствие болезни, так и в результате побочных эффектов лечения. Иногда снижение качества спермы у таких мужчин обратимо, но вероятность

этих международных экспертов. Согласно многочисленным данным литературы, одним из факторов, способным снижать мужскую фертильность, является гиперпродукция так называемых активных форм кислорода, к которым относятся озон, оксид азота, свободные радикалы и т.д. Все эти агенты могут повреждать мембраны сперматозоидов, сни-

вого развития, таким образом снижая вероятность наступления беременности. Данные мета-анализа продемонстрировали достоверную связь между повреждением ДНК сперматозоида и нарушением спонтанных зачатий, а также неудачами при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), ИКСИ².

Ключевая роль в поддержании баланса и повышении мужской фертильности принадлежит антиоксидантам. «Прежде всего антиоксидантные ферменты и субстанции – флавоноиды, каротиноиды, витамины С и Е, а также L-цитруллин и ацетил-L-карнитин», – пояснил профессор Э. Руис-Кастанье.

Функциональное созревание сперматозоида, этапами которого являются капацитация и акросомальная реакция, является абсолютно необходимым условием для фертильности. Доказано, что терапия цитратами, карнитинами, фруктозой, цинком способствует восстановлению нарушенной акросомальной реакции, улучшению параметров семенной жидкости и фертильности. По результатам Кохрейновского обзора, прием ацетил-L-карнитина, витаминов С и Е, цинка, коэнзима Q₁₀ субфертильными пациентами в значительной степени способствовал нормализации спермограммы и наступлению зачатия³. В заключение профессор Э. Руис-Кастанье еще раз подчеркнул, что окислительный стресс приводит к проявлению репродуктивной токсичности, а применение ацетил-L-карнитина, витамина С в дозе 1 г/сут и витамина Е (400 МЕ/сут), цинка, коэнзима Q₁₀ позволяет улучшить параметры семени, повысить уровень фертильности, что в конечном итоге способствует восстановлению способности к оплодотворению.

Окислительный стресс приводит к проявлению репродуктивной токсичности, а применение ацетил-L-карнитина, витамина С в дозе 1 г/сут и витамина Е (400 МЕ/сут), цинка, коэнзима Q₁₀ позволяет улучшить параметры семени, повысить уровень фертильности, что в конечном итоге способствует восстановлению способности к оплодотворению

восстановления фертильности различна и малопредсказуема, особенно у тех, кто перенес лечение по поводу рака простаты и рака яичка. Достоинным способом профилактики мужского бесплодия при лечении опухоли, по мнению докладчика, является криоконсервация сперматозоидов, для чего пациент перед началом лечения сдает свою сперму, которая подвергается моментальной глубокой заморозке в жидком азоте. Зачастую использование криосохраненной спермы становится единственным шансом для таких пациентов иметь детей после лечения.

Далее профессор Э. Руис-Кастанье акцентировал внимание участников симпозиума на роли окислительного стресса в формировании мужского бесплодия. Изучению этой проблемы посвящено более 700 научных публикаций веду-

жая подвижность сперматозоидов и нарушая оплодотворяющую способность¹.

В целом патофизиологические нарушения бесплодия, связанные с окислительным стрессом, имеют следующий путь развития: гиперпродукция активных форм кислорода вызывает модификацию ядерной ДНК, разрушает липиды и белки плазматической митохондриальной мембраны. Нарушение структуры плазматической мембраны изменяет ее текучесть, что ухудшает подвижность сперматозоида и изменяет акросомальную реакцию, необходимую для пенетрации сперматозоидом оболочки яйцеклетки.

По словам докладчика, окислительные повреждения сперматозоида могут привести к неудачной попытке интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), нарушению эмбриональ-

¹ Henkel R., Kierspel E., Stalf T. et al. Effect of reactive oxygen species produced by spermatozoa and leukocytes on sperm functions in non-leukocytospermic patients // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. № 3. P. 635–642.

² Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // *Reproduction.* 2001. Vol. 122. № 4. P. 497–506.

³ Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 1. CD007411.

урология



Профессор
С.Ю. Калининко

По словам заведующей кафедрой эндокринологии РУДН д.м.н., профессора Светланы Юрьевны КАЛИНЧЕНКО, XXI век – это век репродуктивного нездоровья, с высоким показателем бесплодия в браке. При этом частота изолированного мужского фактора или мужского фактора в сочетании с нарушениями репродукции у женщины составляет порядка 50%. К сожалению, доля мужского фактора в семейном бесплодии растет.

Причины распространенности репродуктивных нарушений во многом связаны с современным образом жизни. Существование человека в современных условиях техногенной цивилизации, нарушение складывающихся веками отношений между человеком и природой неизбежно приводят

К препаратам первой линии среди существующих антиоксидантов относится комплекс ацетил-L-карнитина и L-карнитина (СпермАктин®). СпермАктин® содержит наиболее точно подобранную дозу и оптимальное соотношение ацетил-L-карнитина и L-карнитина в дозировке 3000 мг/сут

Идиопатическое мужское бесплодие как теогония современной андрологии

к постоянному появлению стрессовых ситуаций, накопление которых способствует развитию патологических изменений в различных органах и системах. Негативное влияние факторов окружающей среды, чрезмерная физическая нагрузка, стресс, переутомление сопровождаются увеличением образования свободных радикалов, поражением сперматозоидов, дефицитом гормонов, снижением фертильности и бесплодием.

Тревожной тенденцией можно считать рост количества пар, которые начинают заниматься вопросами репродукции после 30–40 лет – в возрасте возможного начала андрогенного дефицита у мужчин, тесно связанного с развитием у них возрастных эндокринологических нарушений. Чем старше становится человек, тем выше распространённость гипотиреоза, дефицит витамина D, который является стероидным гормоном, также отвечающим за репродукцию, и половых гормонов. Дефицит половых гормонов влечет за собой различные возраст-ассоциированные заболевания, в том числе эректильную дисфункцию, метаболический синдром, сердечно-сосудистые нарушения.

Все эти факторы (ожирение, курение и злоупотребление алкоголем, изменение нормальных уровней лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тиреотропного гормона, секс-стероидсвязывающего глобулина, пролактина, тестостерона, витамина D) могут приводить к окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции. Между тем окислительный стресс, наряду с высокими температурами, радиацией, облучением, является одним из факторов, ухудшающих фертильные свойства эякулята. Таким образом, можно рассматривать окислительный стресс как одну из причин бесплодия.

Окислительный стресс представляет собой избыточное образование свободных радикалов с последующим повреждением мембранных структур нейронов, ДНК и, как следствие, повреждение функций и структур нервных клеток.

Зачастую спермальный окислительный стресс связан с системными гормонально-метаболическими нарушениями, которые редко диагностируются и корректируются в рутинной урологической практике, что способствует поддержанию триггера гиперокисления. Таким образом, бесплодию у мужчины часто сопутствуют явные или скрытые гормонально-метаболические причины нарушения репродуктивной функции. К этим причинам можно отнести все случаи так называемой «необъяснимой» патоспермии у молодых мужчин с ожирением, инсулинорезистентностью и другими компонентами метаболического синдрома, которые могут индуцировать системный и спермальный окислительный стресс.

На сегодняшний день актуальной считается роль мужского фактора в невынашивании женщиной беременности. Доказано, что в большинстве случаев самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках обусловлено повреждающим действием окислительного стресса на сперматозоиды.

Еще один факт – несмотря на большие успехи вспомогательных репродуктивных технологий, результативность ЭКО за последнее десятилетие, оцениваемая по количеству живорожденных детей, практически не изменилась. Потери на ранних сроках весьма высоки и составляют 24,8%. Одна из причин сложившейся ситуации – отсутствие подготовки мужчин к процедуре вспомогательных репродуктивных технологий. По словам профессора



Таблица. Максимальное суточное потребление L-карнитина и других антиоксидантов при приеме комплексов, используемых в коррекции мужского бесплодия*

Витамины, микроэлементы, длительность терапии	СпермАктин	Андродоз	Профертил	Спематон	Спермаплант
L-карнитин, мг	2000	240	440	750	300
Ацетил-L-карнитин, мг	1000	-	-	-	-
Фруктоза, мг	4000	-	-	-	2130
Лимонная кислота, мг	1000	-	-	-	150
Длительность терапии, мес.	3-6	1	1	1	1-3

* Расчет осуществлен на основании данных, приведенных в инструкции.

С.Ю. Калинченко, если проанализировать эмбриологические протоколы любой клиники, можно выявить целую группу пациентов со схожей картиной развития эмбрионов: остановкой их развития на третьей – пятой сутки культивирования, что на 100% обусловлено именно мужским фактором бесплодия. Между тем успешная культивация blastocyst у пар, в которых мужчины проходили специальную подготовку к ЭКО (в том числе коррекцию окислительного стресса), на 30% выше, чем у пар, в которых мужчины не готовились к вспомогательным репродуктивным технологиям. Одним из эффективных подходов к лечению мужского бесплодия, по мнению докладчика, является «антистресс-квинтет». Этот подход включает поддержание физиологического уровня витамина D, применение комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина, тиоктовой кислоты, омега-3 полиненасыщен-

ных жирных кислот и гормональную терапию.

Профессор С.Ю. Калинченко отметила, что к лекарственным средствам первой линии среди существующих антиоксидантов относится комплекс ацетил-L-карнитина и L-карнитина (СпермАктин®). СпермАктин® содержит наиболее точно подобранную дозу и оптимальное соотношение ацетил-L-карнитина и L-карнитина в дозировке 3000 мг/сут (таблица). Кроме того, СпермАктин® – единственный из подобных комплексов, рекомендованный к применению в период подготовки мужчины к вспомогательным репродуктивным технологиям.

По данным ряда исследователей, именно ацетил-L-карнитин в большей степени, чем L-карнитин, защищает сперматозоиды от окислительного повреждения, предупреждая окислительный стресс эндоплазматического ретикулула за счет снижения концентрации

свободных жирных кислот и избыточного клеточного ацетил-коэнзима А (первичная антиоксидантная защита сперматозоидов). Кроме того, от поступления в организм L-карнитина и его производных зависит энергетический обмен, который во многом определяет качество эякулята⁴. Это подтверждено многочисленными клиническими исследованиями: L-карнитин достоверно увеличивает подвижность сперматозоидов, их концентрацию и количество спермы⁵.

Основываясь на собственном опыте лечения пациентов с бесплодием, а также опыте зарубежных коллег, докладчик рекомендовала назначать СпермАктин® в дозе 3 г в сутки в течение трех – шести месяцев. Этот срок прописан в инструкции по применению и обусловлен тем, что изменений в количестве и качестве спермы следует ожидать не ранее чем через три месяца (соответственно длительности полного цикла развития сперматозоида 72–74 дня). Часто производители других подобных комплексов рекомендуют более короткий курс приема – один месяц. Однако это нецелесообразно и не способствует достижению цели лечения. «Цель – наступление беременности. Как правило, у партнерш наших пациентов беременность наступает в течение одного – трех месяцев с начала приема мужчинами комплекса СпермАктин®», – подчеркнула профессор С.Ю. Калинченко в завершение.

Заключение

В последующей за выступлениями дискуссии было определено отношение участников симпозиума к роли антиоксидантных препаратов

в лечении мужского бесплодия. Отмечено, что применение комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина в дозе 3000 мг/сут в течение трех – шести меся-

цев способствует нормализации показателей спермограммы. Для оптимизации результатов терапии комплексом СпермАктин® следует также проводить фармакологическую коррекцию гормонально-метаболических причин бесплодия. ☺

⁴ Божедомов В.А., Николаева М.А., Теодорович О.В. Нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в результате комплексной терапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой // Проблемы репродукции. 2003. № 6. С. 49–52.

⁵ Zhou X., Liu F., Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-actyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 16. Suppl. 1. P. 383–390.